

Maladie de Stargardt ou Fundus Flavimaculatus

Dr Bernard PUECH bpuech@nordnet.fr
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

MIM NUMBER OMIM 248200; 601691 (ABCA4)

On trouve dans OMIM d'autres entrées sous le terme de maladie de Stargardt (600110, 603786, 612948). Ces entrées au phénotype parfois assez proche de la maladie de Stargardt en diffèrent non seulement cliniquement mais également génétiquement. Il semble donc préférable de les nommer « Stargardt-like » et de les traiter séparément.

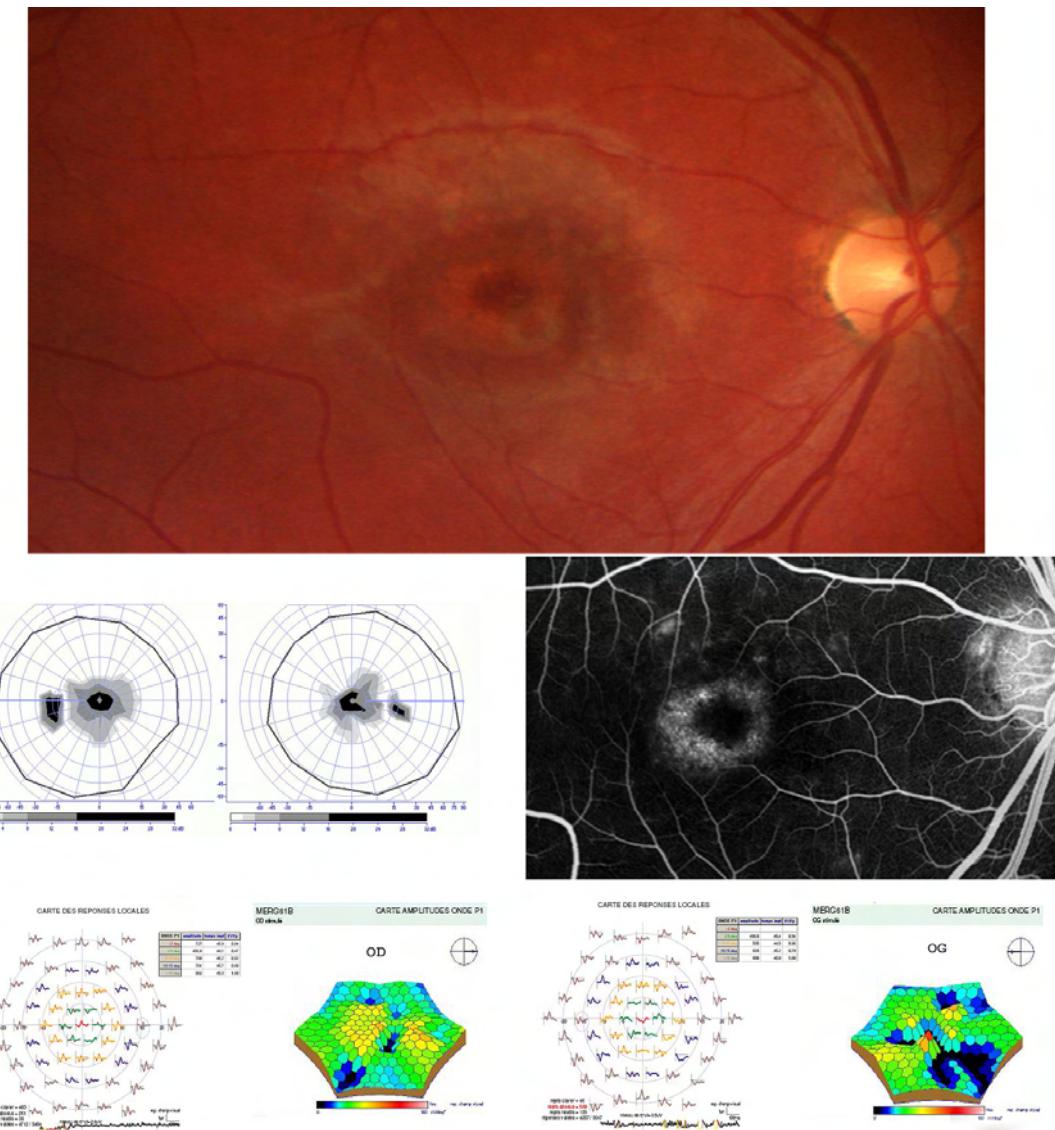


Fig.1: Maladie de Stargardt au stade initial. Patient âgé de 13 ans. Acuité visuelle 6/10^{ème} OD et 7/10^{ème} OG. Aspect en œil de bœuf. Scotome périfovéolaire, silence choroïdien en angiographie, ERG champ total normal, ERG multifocal très altéré avec disparition du pic. Une seule mutation isolée : IVS40+5G>A.

Synonymes: STG I, dégénérescence maculaire juvénile, fundus flavimaculatus, dystrophie maculaire tachetée.

1 Généralités

Maculopathie bilatérale et symétrique, décrite pour la première fois par Karl Stargardt en 1909 (16), évoluant plus ou moins rapidement vers une perte de l'acuité visuelle centrale et une atrophie de la région maculaire.

La prévalence de la maladie est estimée pour les populations du Nord de l'Europe à 1/8600 ce qui fait un porteur hétérozygote sur 47 mais dans les populations à forte consanguinité ce taux peut aller jusqu'à 1/30 (2,10) .

La transmission de la maladie est autosomique récessive. La maladie est secondaire à une mutation dans le gène *ABCA4* (ATP-Binding Cassette, Subfamily A, Member 4 ou ATP-Binding Cassette, Retina-specific) qui code pour une protéine localisée dans la membrane des disques des photorécepteurs cônes et bâtonnets (fig.2) (1, 5). C'est un gène de grande taille avec 50 exons et plus de 500 mutations ont déjà été décrites chez l'homme (fig.3) (4, 9).

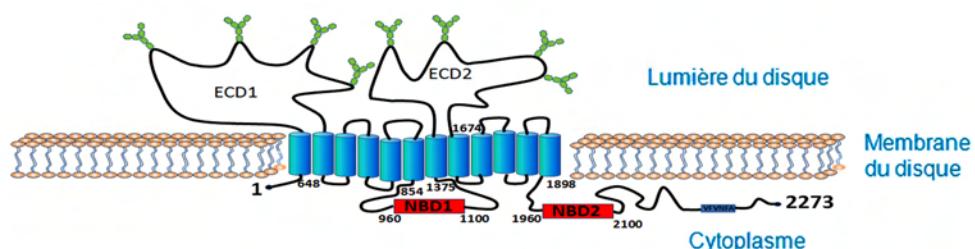


Fig.2 : Représentation simplifiée dans l'espace de la structure du transporteur *ABCA4*, glycoprotéine transmembranaire constituée de 2273 acides aminés et comportant deux domaines transmembranaires (EDC) intra-discaux et deux domaines liants à l'ATP (NBD) intra-cytoplasmiques.

La protéine *ABCA4* agit comme une flippase qui assure le transport du tout-trans rétinal de la lumière des disques vers le cytoplasme des photorécepteurs. Le dysfonctionnement du gène provoque la formation de dimères stables qui restent bloqués dans la lumière des disques. Ces dimères sont phagocytés en même temps que les disques par l'épithélium pigmenté (EP). L'accumulation et la dégradation incomplète de ces dimères dans l'EP conduit à la formation de dérivés tels que l'A2E, constituant de la lipofuscine, toxique et détergent pour l'épithélium pigmenté (9). C'est la forte densité des cellules visuelles cônes et bâtonnets dans la zone fovéolaire et périfovéolaire qui expliquent l'atteinte maculaire préférentielle maculaire du début de l'affection.

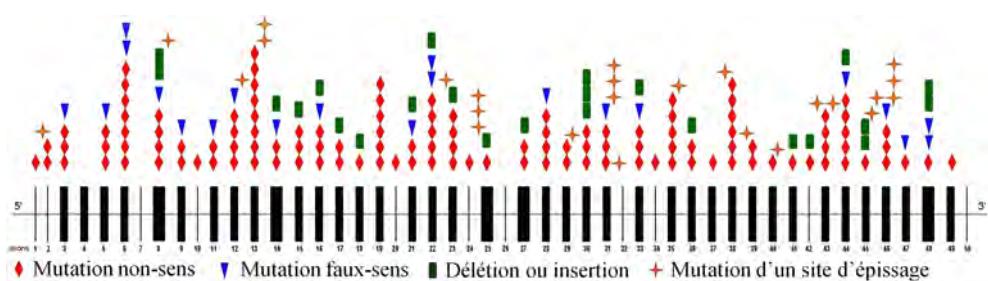


Fig.3: Représentation schématique et linéaire du gène *ABCA4* avec ses 50 exons et les localisations de 190 mutations identifiées au Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire CHRU de Lille (4). Il n'existe pas de hot-spots mutationnels dans le gène *ABCA4*. Les mutations couvrent l'ensemble du gène. La répartition des mutations faux-sens, non-sens et des délétions ou insertions est la même tout le long du gène. Les mutations faux-sens sont les plus fréquentes et il n'y a pas de localisation spécifique pour les maladies de Stargardt les plus sévères.

2 Aspect clinique :

L'affection débute le plus souvent, avant dix ans ou un peu plus tard dans l'adolescence.

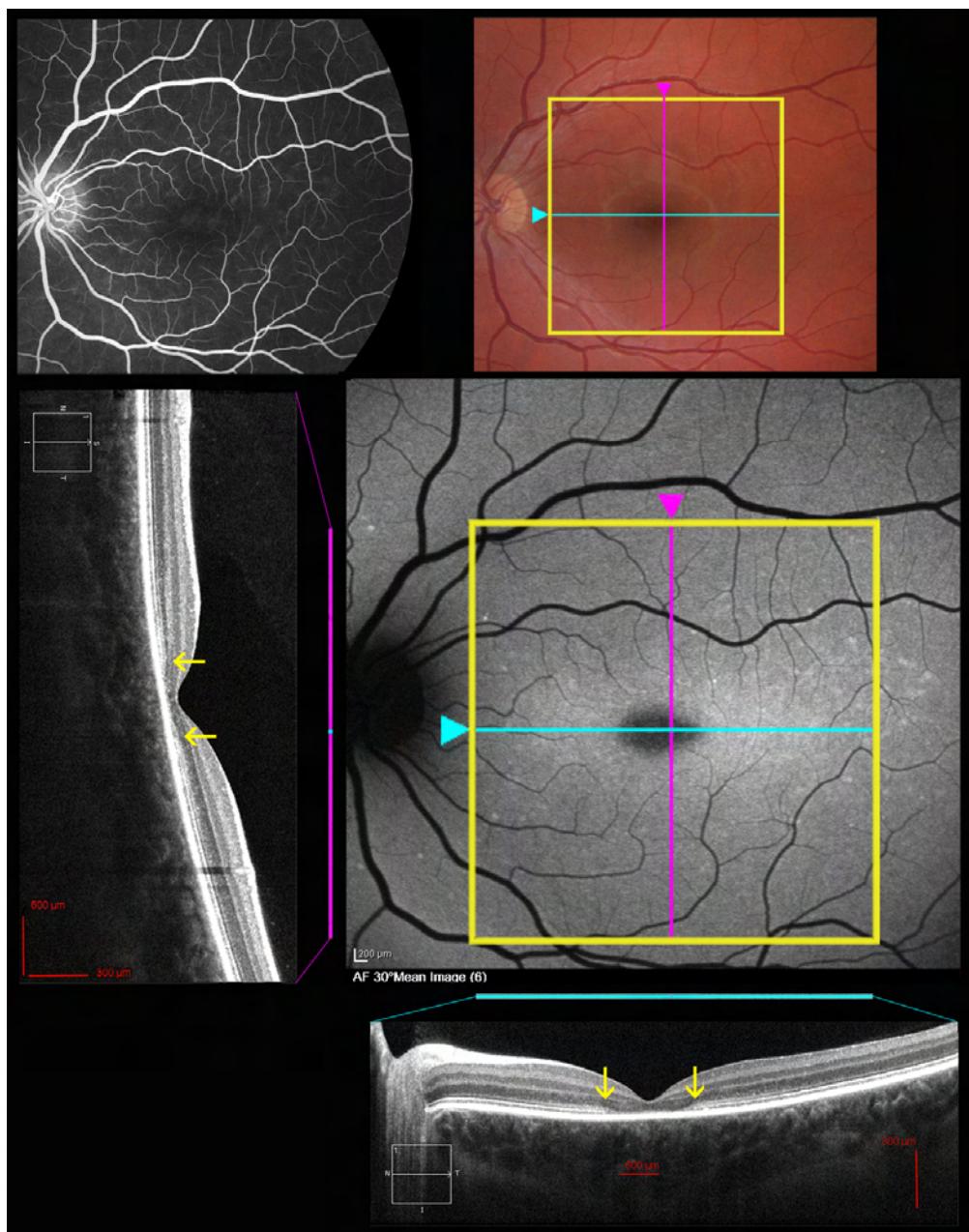


Fig. 4: Maladie de Stargardt au stade de début. Enfant de 12 ans avec acuité de 2,5/10ème ODG. Dyschromatopsie d'axe rouge-vert. Le fond d'œil semble normal, l'angiographie montre un silence choroïdien, l'autofluorescence un élargissement de la plage d'hypofluorescence foveolaire, de nombreuses ponctuations hyperfluorescentes disséminées en maculaire et en périmaculaire et quelques taches flavimaculées. A l'OCT, disparition de la couche des photorécepteurs en foveolaire et en périfoveolaire.

Le premier signe est la baisse d'acuité visuelle alors que le fond d'œil semble tout à fait normal avec cependant une disparition du reflet foveolaire et des reflets anormaux au pôle postérieur, puis la macula prend un aspect de bronze martelé, cet aspect peut être accompagné

et parfois précédé de petites taches rétiniennes pisciformes blanches ou jaune-sale qui entourent la macula et s'étendent plus ou moins au pôle postérieur (taches flavimaculées ou flecks) (fig.6).



Fig.5 : Fundus flavimaculatus ou maladie de Stargardt flavimaculée. Patient de 18 ans avec 3/10 ODG, deutéranopie congénitale. Il existe un silence choroïdien et de nombreuses taches flavimaculées visibles en autofluorescence semblent épargner un petit anneau autour de la papille (8).

Le fond d'œil prend le nom de Fundus flavimaculatus lorsque ces taches sont très nombreuses au pôle postérieur (fig.5). A noter que l'absence de lésions flavimaculées autour de la papille (épargne péri-papillaire), est présente 9 fois sur 10 et serait secondaire à une plus faible activité de la phagocytose de l'EP et à un ratio plus élevé de photorécepteurs. La baisse d'acuité visuelle est progressive et en quelques années l'acuité chute à 1/20ème ou moins. La vision des couleurs peut être normale au début, mais elle est le plus souvent modérément altérée d'axe rouge vert.

L'apparition plus tardive de la maladie n'est pas exceptionnelle elle peut commencer et n'être dépistée qu'à l'âge adulte ou dans la quatrième ou cinquième décennie de la vie. Dans ces cas la progression de la maladie est moins rapide. Le diagnostic n'est pas toujours porté au stade précoce de la maladie et dans ces cas l'aspect du premier examen varie selon le stade de la maladie :

- stade de début avec remaniement fovéolaire entouré de quelques taches flavimaculées (fig.1).
- stade d'état avec aspect en œil de bœuf, macula martelée et pigmentation xanthophylle (fig.4).
- stade tardif où la macula est siège d'une atrophie choriorétinienne et d'un remaniement important qui peut être le siège de pigmentations importantes (fig.7).

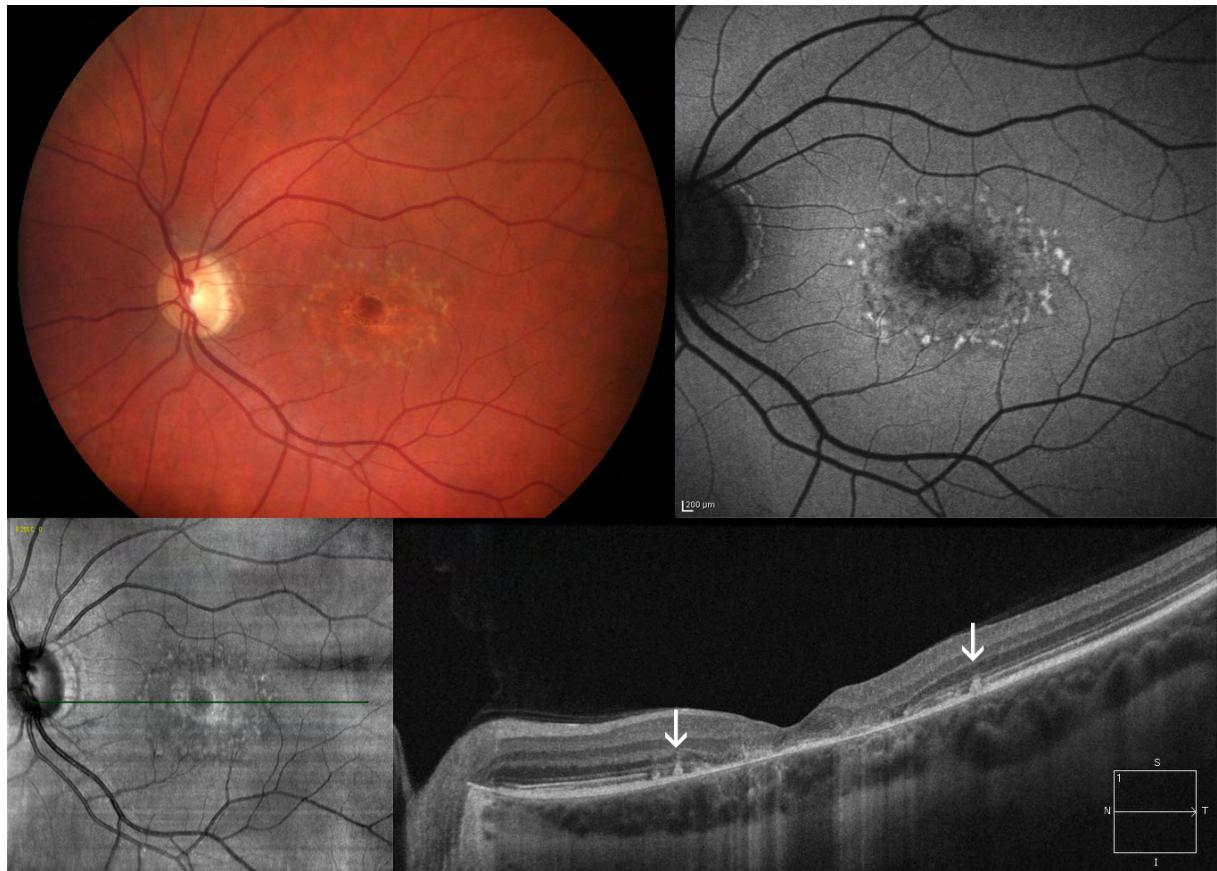


Fig. 6 : Maladie de Stargardt tardive. Patient de 35 ans. Baisse d'acuité visuelle depuis 2 ans. 8/10 ODG. Vision des couleurs normale. Scotome périfovéolaire au champ visuel et ERG plein champ normal. L'autofluorescence avec les taches flavimaculées et l'OCT avec l'altération plus marquée en périfovéolaire de la couche des cellules visuelles confirment le diagnostic. Certaines taches flavimaculées semblent traverser la couche des cellules visuelles (flèches).

3 Examens complémentaires indispensables :

3.1. Autofluorescence

Les clichés en autofluorescence permettent le plus souvent un diagnostic précoce alors que le fond d'œil est encore normal. Quelques petites ponctuations hyperfluorescentes à peine visibles peuvent être observées sur l'aire maculaire puis le centre fovéolaire central hypofluorescent s'élargit en une plage ovalaire aux bords nets. Il n'y a pas l'anneau d'hyperfluorescence entourant la macula observé dans les dystrophies des cônes ou dans les dystrophies cone-rod. Les lésions flavimaculées fovéolaires ou périfovéolaires qui accompagnent ou précèdent la lésion maculaire, sont hyperfluorescentes mais peuvent devenir hypofluorescentes après atrophie de l'EP sous jacent (fig.7).

3.2. OCT spectral

La couche des cellules visuelles (jonction SI/SE) en regard de la fovéola est au tout début déstructurée et hypertrophique puis elle disparaît rapidement alors que l'EP sous jacent peut sembler pratiquement normal (léger amincissement). Les lésions flavimaculées ne sont évidentes à l'OCT qu'au stade suivant (fig.8), stade d'amincissement de l'EP et de déstructuration (11) (fig.6).

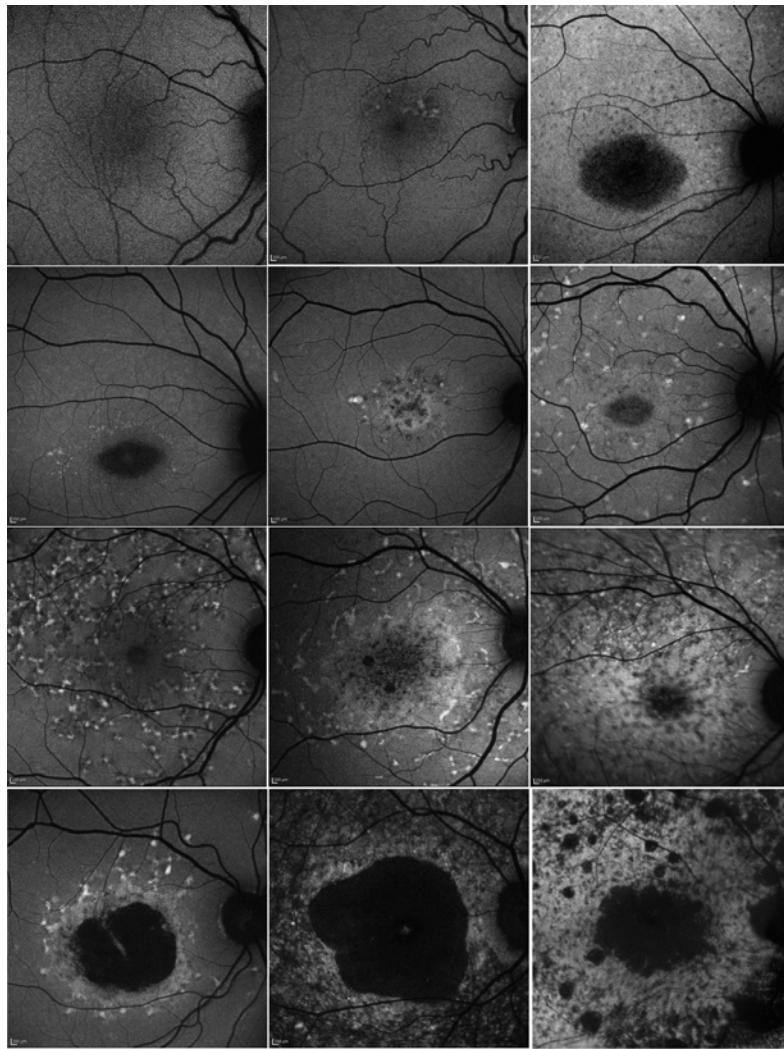


Fig.7 : Autofluorescence dans la maladie de Stargardt. Au stade de la découverte précoce de la maladie on observe le plus souvent dans les formes juvéniles une plage d'hypofluorescence maculaire plus ou moins ovalaire aux bords assez nets. Cette plage présente sur ses bords les flecks caractéristiques de la maladie qui peuvent être hyper ou hypofluorescentes. Lorsque la maladie évolue la plage maculaire s'élargit et de petites lacunes arrondies d'hypofluorescence apparaissent au pôle postérieur et en mi-périphérie. Dans la forme flavimaculée étendue (fundus flavimaculatus) d'apparition souvent plus tardive les flecks peuvent être le premier signe de l'affection et ce n'est que secondairement qu'apparaissent les signes d'altération maculaire avec l'hypofluorescence puis l'atrophie maculaire. L'image en haut à gauche est celle d'un FO avec autofluorescence normale.

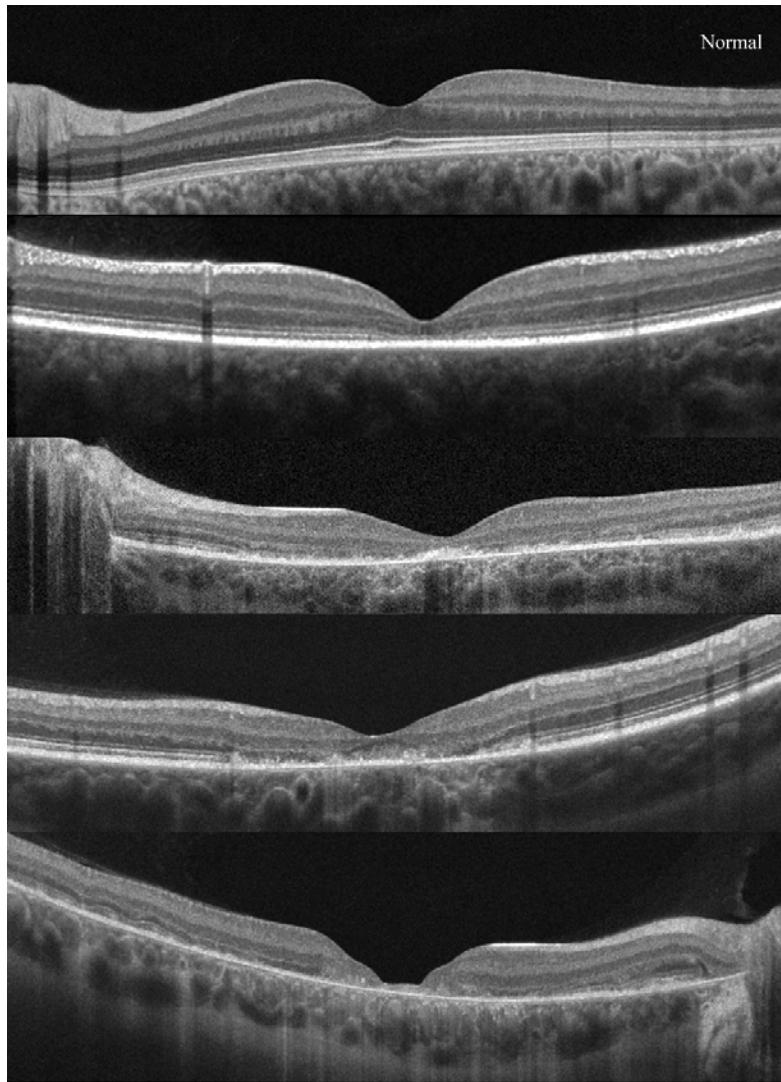


Fig.8: OCT dans la maladie de Stargardt. Disparition progressive des photorécepteurs et de l'épithélium pigmenté associée à un amincissement rétinien important.

3.3 Les indications de l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

L'angiographie n'est plus indiquée pour le diagnostic sauf en de rares cas où le diagnostic peut être incertain, on recherchera alors le silence choroïdien et les plages flavimaculées en formation (fig.9). En indocyanine aux temps très tardifs des pin-points peuvent également être observés et les taches flavimaculées prennent un aspect hypofluorescent.

3.4. Examens fonctionnels

La vision chromatique est modifiée de façon précoce, c'est une dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert et cette altération dans les formes les plus sévères ou dans les formes les plus évoluées peut aller jusqu'à l'achromatopsie et s'accompagner de photophobie. Le champ visuel est altéré précocelement avec un scotome central parfois relatif, parfois absolu de 5 à 10° et plus lorsque la forme est évoluée et que l'atrophie aréolaire s'installe. Dans les formes de début il peut persister en périphérie de profil un pic fovéolaire entouré d'un déficit périfovélolaire plus ou moins profond qui correspond à un scotome annulaire débutant à 3 ou 4 degrés de chaque côté du point de fixation. L'isoptère périphérique conserve en général ses limites normales au stade de début et au stade d'état.

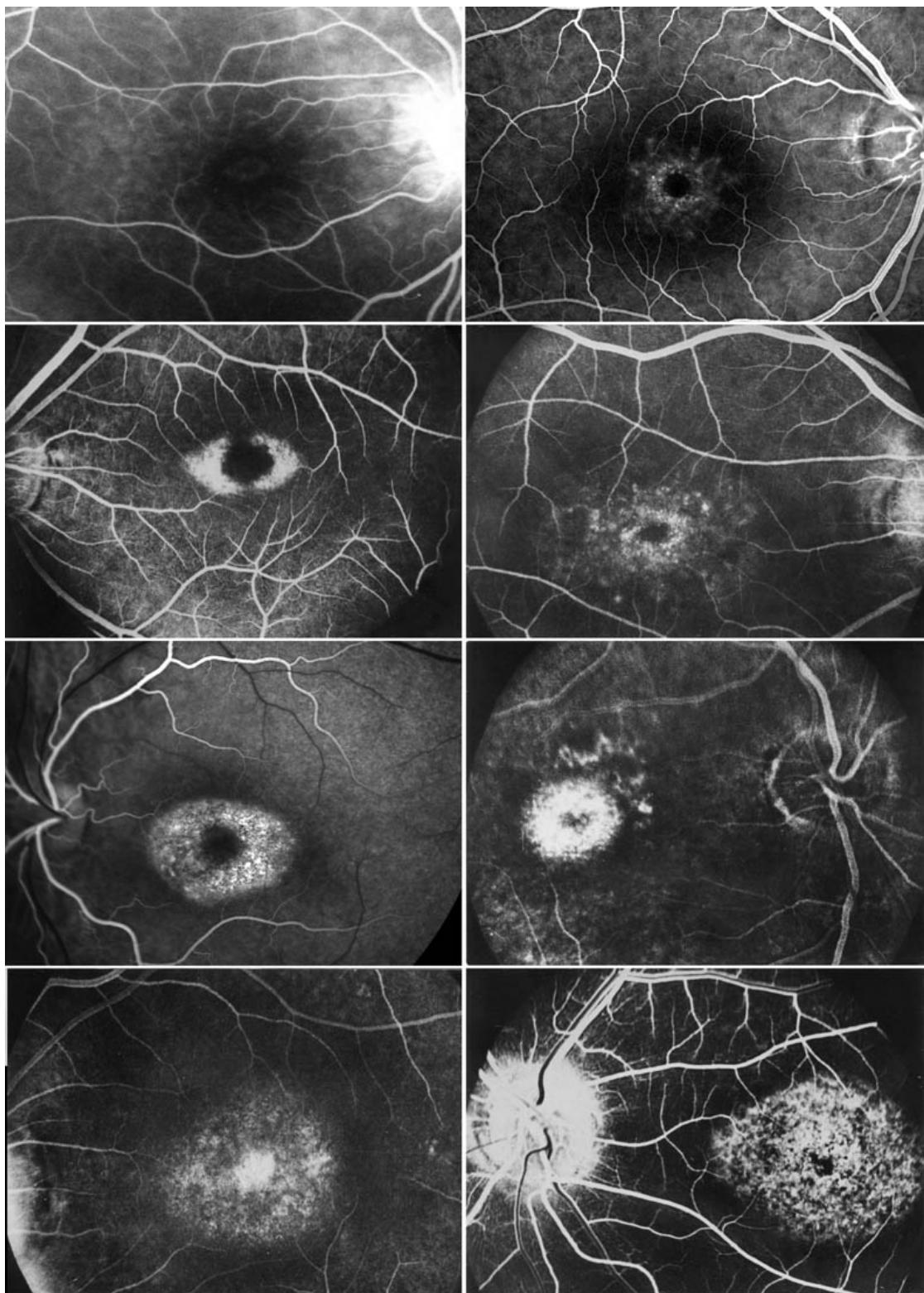


Fig.9: Différents aspects de l'altération maculaire de la maladie de Stargardt en angiographie fluorescéinique. Disparition progressive du pigment maculaire avec apparition de l'aspect en œil de bœuf du plus faible effet fenêtre en périfovœolaire à l'effet fenêtre maculaire complet réalisant l'aspect dit en œil de bœuf.

3.5. Apport de l'Electrophysiologie

L'ERG est un excellent indicateur de la sévérité de l'affection. L'électrorétinographie plein champ est entièrement normale une fois sur deux alors que l'ERG multifocal est altéré très précocement et que l'ERG pattern est altéré constamment. Lois et col. classent l'ERG en trois sous-types (7).

1. Altération sévère de l'ERG pattern et ERG plein champ normal 68%.
2. ERG pattern altéré et ERG photopique également altéré 14%.
3. Perte des réponses photopiques et scotopiques 17%. Il n'y a pas de relation entre la durée de la maladie ou l'étendue des lésions et l'ERG. L'EOG est normal, mais il est altéré si les lésions sont extensives et que l'ERG est altéré.

4. Evolution et pronostic visuel.

4.1. Il existe une relation entre l'âge d'apparition et la gravité de la maladie. On distingue les formes juvéniles, celles de l'adulte et les formes tardives après 35 ou 40ans. Les formes les plus tardives ont une évolution plus lente et un pronostic moins sévère.

4.2. L'acuité visuelle chute dans les 5 premières années jusqu'à 1/20^{ème}, puis semble se modifier ensuite beaucoup plus lentement, ce qui permet d'utiliser les appareillages pour basse vision pendant plusieurs décades.

4.3. Le stade ultime de la maladie se fait vers l'atrophie aréolaire centrale qui peut s'étendre au pôle postérieur jusqu'à englober les vaisseaux temporaux. Les formes les plus tardives ont également une évolution vers l'atrophie aréolaire mais de moindre étendue.

5. Formes atypiques

Plus une mutation est sévère, plus l'affection est grave et précoce. L'une des patientes de la description princeps de Stargardt examinée par Rosehr, 40 ans après Stargardt, présente des pigmentations rétiennes majeures, maculaires et périphériques, qui évoquent une affection rétinienne globale (15). La maladie de Stargardt s'exprime de façon plus ou moins sévère et il existe une continuité clinique de la plus bénigne à la plus sévère des expressions. Les formes sévères, que l'on a décrit en CORD3 et RP19, présentent à leur stade de début un aspect de maladie de Stargardt classique avec silence choroïdien, taches flavimaculées et, signe de gravité, l'ERG plein champ est précocement altéré. Ces formes sévères ne représentent que 20 à 30% pour les cônes dystrophies de l'ensemble des maladies de Stargardt et seulement 2 à 3% pour les cone-rod dystrophies. Leur évolution est péjorative et ce n'est que secondairement qu'apparaissent un rétrécissement artériel, une pâleur du secteur temporal de la papille et des migrations pigmentaires. Ces pigments diffèrent cependant des pigmentations spiculaires de la rétinite pigmentaire par une double localisation, maculaire et périphérique et par leur aspect en amas plus ou moins grossiers (fig.10).

6. Les complications

Il peut exister parallèlement à la maladie de Stargardt des lésions atypiques de fibrose rétinienne de l'épithélium pigmentaire ces complications pouvant conduire exceptionnellement à des complications néo-vasculaires choroïdiennes (3). Cette fibrose prend un aspect en plages sous-rétiniennes blanchâtres parfois ajourées d'alvéoles et d'amas pigmentés (fig.11). Ces plages peuvent être secondaires à un traumatisme rétinien mineur et

indirect que l'on retrouve parfois à l'interrogatoire, chute sur la tête ou accidents de la voie publique. Dans d'autres cas le traumatisme n'est pas observé mais la lésion est toujours unilatérale et le patient assez jeune.

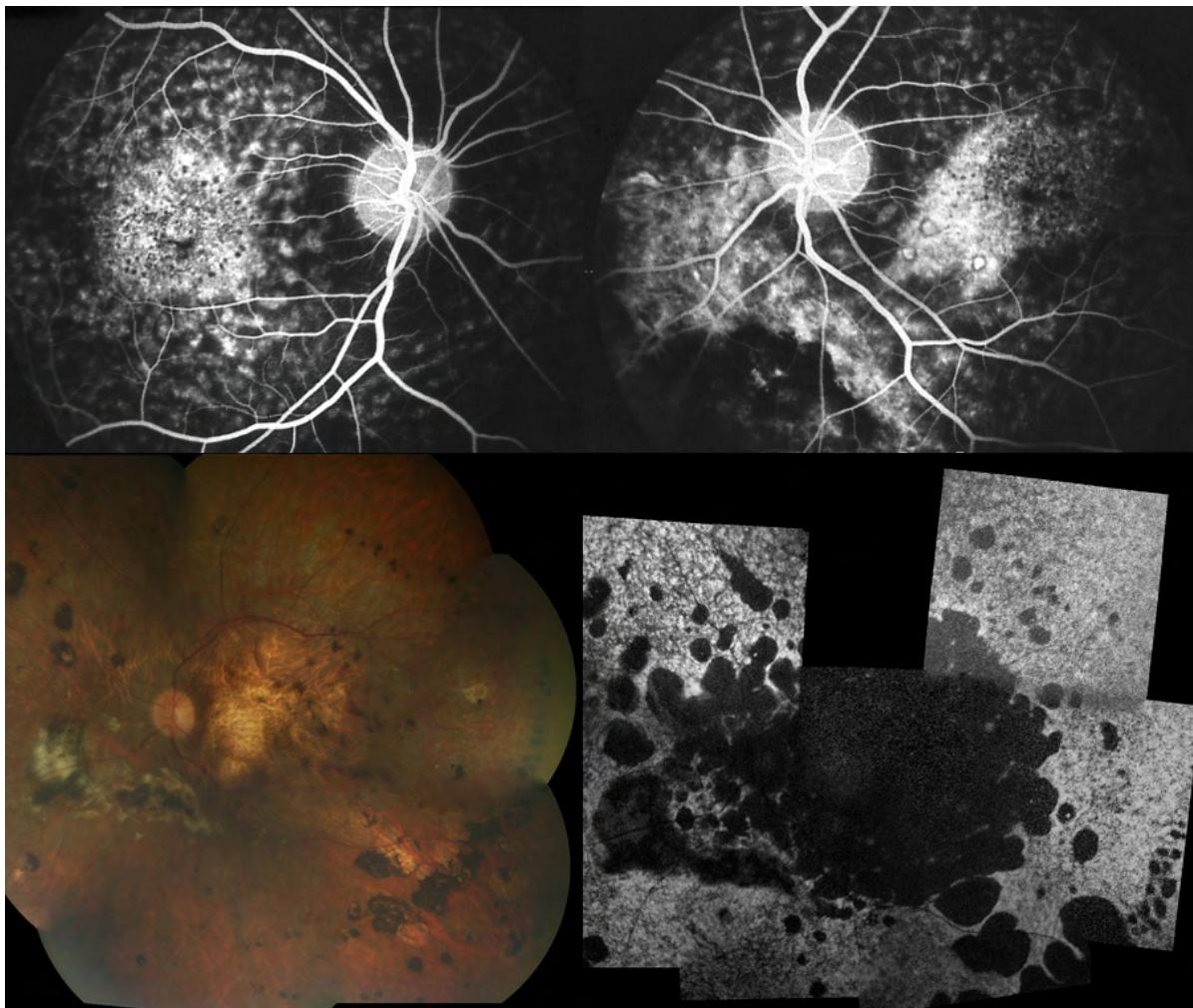


Fig. 10: Maladie de Stargardt sévère avec atteinte mixte cone-rod. Patient de 38 ans suivi depuis 27 années. L'angiographie du haut a été réalisée à l'âge de 9 ans, les clichés du bas à l'âge de 38 ans. Porteur à l'état hétérozygote de la mutation $c710T>C$ (p.Leu237Pro) dans l'exon 6; et de la mutation $c.6088C>T$ (p.Arg2030Stop) située dans l'exon 44 du gène *ABCA4*. Cette seconde mutation préalablement décrite est responsable de l'apparition d'un codon Stop prématûré. Quant à la première mutation elle n'est pas décrite mais le logiciel de prédiction de l'effet des mutations faux sens « Polyphen » la considère comme probablement délétère. Toutes les formes sévères de Stargardt découvertes au stade tardif de la maladie et appelées dystrophie des cônes (CORD3) ou rétinite pigmentaire (RP19) ont toutes présenté à leur début une véritable maladie de Stargardt avec dyschromatopsie sévère, ERG plein champ altéré en photopique et scotopique, dystrophie maculaire, taches flavimaculées et silence choroïdien en angiographie.

7. Aspect thérapeutique

Il n'y a actuellement aucun traitement efficace. L'accompagnement scolaire, la rééducation et les appareillages basse vision doivent être envisagés en fonction du handicap; de même que le port de lunettes protectrices pour les sujets jeunes sportifs si l'on considère les lésions sévères de fibrose post-traumatiques possibles. L'absence de perte de photorécepteurs chez les souris KO *ABCA4* maintenues dans l'obscurité justifie la prescription de verres teintés de type RT3 qui diminuent les éclairages intenses. Comme pour la plupart des dystrophies rétiennes invalidantes, l'arrêt du tabac et une alimentation riche en antioxydants est conseillée. Les

compléments alimentaires peuvent également être prescrits sans que leur efficacité soit vraiment probante. Il faut proscrire la complémentation en vitamine A qui favoriserait l'accumulation de lipofuscine (12, 13). De nouvelles thérapies sont à l'étude soit par substitution de gène soit par agents pharmacologiques.

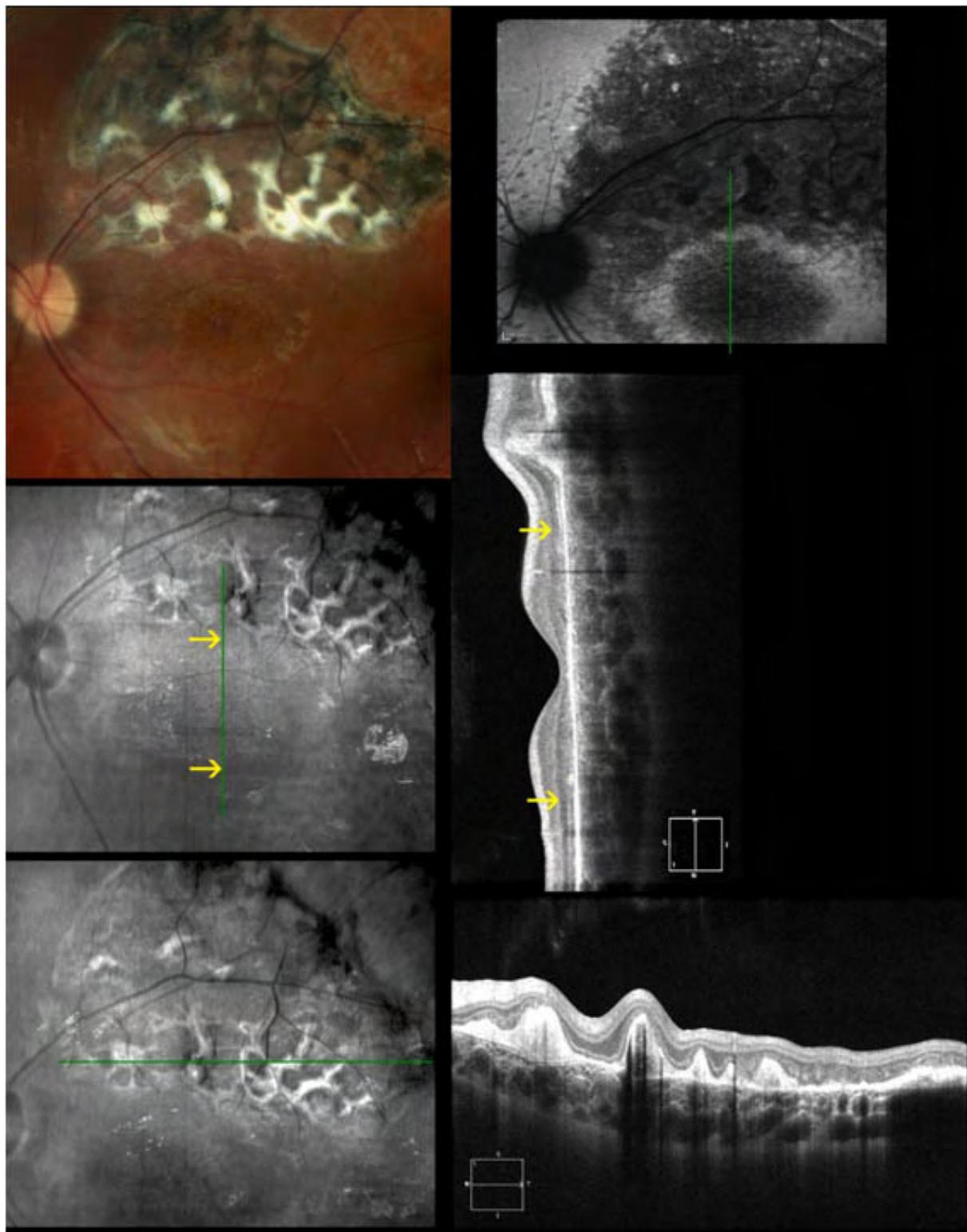


Fig.11: Patient de 12 ans, suivi depuis trois ans pour baisse d'acuité visuelle, survenue il y a environ 1 an après un traumatisme crânien avec hématome sous-cutané pariéto-temporal gauche sans gravité, pouvant expliquer l'apparition récente d'une gliose au fond d'œil gauche. L'acuité visuelle est de 1/20^{ème} ODG. L'OCT montre la

localisation sous rétinienne et l'effet de masque de la fibrose. La couche des cellules visuelles reste parfaitement visible sans remaniement majeur en regard de cette fibrose. Mutation ABCA4: R1640W/W1408R.

8. Diagnostic positif et différentiel

8.1. Le diagnostic positif est basé sur l'aspect clinique et paraclinique qui permet le diagnostic dans la majorité des cas (ophtalmoscopie, taches flavimaculées, autofluorescence, OCT et éventuellement angiographie), il est conforté par la biologie moléculaire.

8.2. On éliminera en diagnostic différentiel les dystrophies maculaires plus ou moins réticulées dont les dépôts rétiniens sont autofluorescents et secondaires aux mutations PRPH2 (fundus flavimaculatus-like et CACD), les dystrophies progressives des cônes ont un aspect totalement différent en autofluorescence et le syndrome de Kjellin dont le fond d'œil mime parfaitement le fundus flavimaculatus mais qui est associé à une paraplégie spastique.

Ce qu'il faut retenir pour la maladie de Stargardt

-La maladie de Stargardt est la plus fréquente des dystrophies rétinienennes maculaires héréditaires et son expression clinique peut aller de la simple maculopathie présénile à la dystrophie rétinienne la plus sévère pouvant évoquer une rétinite pigmentaire atypique.

- La forme classique a une hérédité de type autosomique récessive mais il existe moins de 3% de formes dominantes cliniquement très proches qui dépendent d'un autre gène.

- La maladie dans sa forme la plus fréquente commence entre 7 et 15 ans mais il existe des formes de l'adulte et des formes tardives.

- Le premier signe de la maladie est la baisse d'acuité visuelle avec un fond d'œil qui peut apparaître normal. La lésion maculaire en œil de bœuf apparaît secondairement, elle est fréquemment associée aux taches flavimaculées qui augmentent avec l'âge. Ces taches sont d'aspect caractéristique et sont absentes de l'extrême périphérie et du pourtour de la papille.

- En autofluorescence, la macula présente une plage fovéolaire d'hypofluorescence plus ou moins étendue associée à de petites ponctuations très fines hyperfluorescentes, les taches flavimaculées hyperfluorescentes sont observées sur les berges de la macula.

- L'OCT au tout début un épaississement du segment interne des photorécepteurs puis la disparition des photorécepteurs et l'amincissement de l'épithélium pigmenté et disparition également secondaire.

- La dyschromatopsie est acquise et apparaît avec la baisse d'acuité visuelle elle progresse en même temps que celle-ci.

- L'ERG plein champ peut être normal mais il est altéré dans les formes les plus sévères.

- Les formes les plus sévères correspondent à dystrophie diffuse rappelant les dystrophies cône-bâtonnets ou la rétinite pigmentaire, le diagnostic est alors plus difficile si l'on n'a pas examiné le patient en phase de début à son plus jeune âge.

- La fibrose est une complication rare mais classique qui peut être secondaire à un traumatisme oculaire minime.

- Il n'y a actuellement pas de traitement et la rééducation basse vision doit être proposée. Le port de lunettes de protection doit être conseillé pour les sports pouvant entraîner des contusions oculaires.

Références

1. Allikmets, R.; Singh, N.; Sun, H.; Shroyer, N. F.; Hutchinson, A.; Chidambaram, A.; Gerrard, B.; Baird, L.; Stauffer, D.; Peiffer, A.; Raltner, A.; Smallwood, P.; Li, Y.; Anderson, K. L.; Lewis, R. A.; Nathans, J.; Leppert, M.; Dean, M.; Lupski, J. R. : A photoreceptor cellspecific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nature Genet.* 12: 236-246, 1997.
2. Blacharski, P. A. : Fundus flavimaculatus. In: Newsome, D. A. (ed.) : *Retinal Dystrophies and Degenerations*. New York: Raven Press 1988. Pp. 135-159.
3. De Laey JJ, Veroustraete C. Hyperlipofuscinoses and subretinal fibrosis in Stargardt's disease. *Retina.* ;.li,:399-406,1995.
4. Dhaenens CM, Leclerc J, Piriou C, Devos A, Defoort S, Hamel C, Puech B, Dumur V, Allorge D. Spectre des mutations du gène *ABCA4* dans une grande cohorte de patients français atteints de dystrophie maculaire autosomique récessive. Poster. 5ème assises de génétique humaine et médicale Strasbourg 28-30 Janvier 2010
5. Kaplan, I.; Gerber, S.; Larget-Piet, D.; Rozet, I.-M.; Dollfus, R; Dufier, J.-L.; Odent, S.; Postel-Vinay, A.; Janin, N.; Briard, M.-L.; Frezal, J.; Munnich, A. : A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nature Genet.*,2,: 308-11,1993.
6. Klien, B. A.; Krill, A. E. : Fundus flavimaculatus: clinical, functional and histopathologic observations. *Am. J. Ophthalmol.* 64: 3-23, 1967.
7. Lois N., Holer G.E., Bunce C., Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*, 2001,119,359-369.
8. Lois N, HalfYard AS, Bird AC, Holder GE, Fitzke FW. Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.*, 2004, 138,55-63.
9. Molday RS, Zhang K. Defective lipid transport and biosynthesis in recessive and dominant Stargardt macular degeneration. *Prog Lipid Res*, 49, 476-492, 2010.
10. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. *J Fr Ophtalmol*. 1991;14(3):153-64.
11. Querques G, Lveziel N, Benhamou N, Voigt M, Soubrane G. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 90,1157-1162, 2006.
12. Radu, R. A.; Mata, N. L.; Nusinowitz, S.; Liu, X.; Sieving, P. A.; Travis, G. H. : Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model. of recessive Stargardt's macular degeneration. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 100: 4742-7, 2003.
13. Radu RA., Han Y., Bui TV., Nusinowitz S., Bok D., Lichter J., Widder K., Travis GH., Mala NL.: Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;46 ,4393-40 I,2005. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47, 3735, 2006
14. Rosehr K. Über den weiteren Verlauf der von Stargardt und Behr beschriebenen familiären Degeneration der Makula. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 124:171-179, 1953.
15. Stargardt, K. : Ueber familiare, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges. *Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthal.* 21: 534-549, 1909.